ISSN: 2790-0029 (Print)
ISSN: 2790-0037 (Online)

JOURNAL OF "HISTORY OF SCIENCE"
Cild 2, Say 3, Sıra 5, 2021, 16-30

# ANCIENT DNA: THE CHRONICLES OF HUMAN EVOLUTION WRITTEN IN GENETIC CODES

**Zarintaj R. RUSTAMOVA [1]; Nurmammad Sh. MUSTAFAYEV[2]; Irada M. HUSEYNOVA[3]**

**UDC** 575.1.
**LBC** 74.262.88

**Keywords:**

Ancient DNA
Neanderthal
Denisovan
Paleogenetics
Evolution
Migration
Genome
COVID

## ABSTRACT

From the middle of the twentieth century, the discovery of the structure of the main hereditary material - DNA, the sequencing technologies of DNA, and protein sequences has led to the unprecedented development of molecular biology and medicine. The development of appropriate programs and computers for the processing of a large amount of data obtained from the researches in these fields has led to revolutionary results not only in biology and medicine but also in other areas where the study of biological materials is important. One of these revolutionary discoveries was the discovery of the DNA isolation method from the ancient biological remains, called ancient DNA (aDNA), and reading of these DNA sequences, which led to the emergence and development of some fields of science as molecular anthropology, evolutionary genetics, paleogenetics, etc. A comparative study of the aDNAs sequences with modern DNA sequences has provided answers several interesting questions, especially about human ancestors, their historical evolution, and migration, and allowed us to propose new hypotheses with a reliable scientific basis. The purpose of this article is to provide a wide range of popular scientific information about ancient DNA, its isolation, problems, applications, use in various anthropological researches, and several features. The article also provides detailed information on the reading of the genomes of Denisovan and Neanderthal subspecies, one of the ancient ancestors of modern man, the migration of these species based on genome data, their role in the formation of modern humans, and their contribution to the modern human genome. In addition, the article discusses some of the genes and gene clusters inherited from Neanderthals and related to risk factors for COVID-19, as well as interesting literature data on the relative distributions of these genes and genome segments in different continents.

---

[1]. *Institute of Molecular Biology and Biotechnologies of Azerbaijan NAS, PhD Student;*
*E-mail: zerintac95@mail.ru*
[2]. *Institute of Molecular Biology and Biotechnology of ANAS, PhD in Biology, Associate Professor;*
*E-mail: mustafayevn02@yahoo.co.uk*
[3]. *Institute of Molecular Biology and Biotechnology of ANAS, Doctor of Biological Sciences, Professor, full member of ANAS;*
*E-mail: i_guseinova@mail.ru*

*Received: 24.04.2021*
*Accepted: 07.08.2021*

# ANTİK DNT: BƏŞƏR TƏKAMÜLÜNÜN GENETİK KODLARLA YAZILAN "SALNAMƏLƏRİ"

**Zərintac R. RÜSTƏMOVA[1]; Nurməmməd Ş. MUSTAFAYEV[2];**
**İradə M. HÜSEYNOVA[3]**

**UOT** 575.1.
**KBT** 74.262.88

## Açar sözlər:

Antik DNT
Neandertal
Denisov insanı
Paleogenetika
Təkamül
Miqrasiya
Genom
COVID

## ANNOTASİYA

XX əsrin ortalarından başlayaraq əsas irsiyyət materialı olan DNT-nin quruluşunun, DNT və zülal ardıcıllıqlarının oxunma texnologiyalarının kəşfi molekulyar biologiyanın və tibbin misli görünməmiş vüsətlə inkişafına səbəb oldu. Bu sahələrdə aparılan tədqiqatlardan əldə edilən böyük ölçülü məlumatların işlənməsi üçün müvafiq proqramların yaradılması və kompüterlərin meydana gəlməsi isə təkcə biologiya və tibbdə deyil, həmçinin bioloji materialların tədqiqinin mühüm əhəmiyyətə malik olduğu digər sahələrdə də inqilabi nəticələrin alınmasına gətirib çıxardı. Belə inqilabi kəşflərdən biri də qədim bioloji qalıqlardan antik DNT (aDNT) adlanan DNT-nin ayrılma və ardıcıllığının oxunma metodlarının kəşfidir ki, bu da molekulyar antropologiya, təkamül genetikası, paleogenetika və s. kimi elm sahələrinin yaranmasına və inkişafına səbəb olmuşdur. Ardıcıllıqları oxunmuş aDNT-lərin müasir DNT ardıcıllıqları ilə müqayisəli tədqiqi bir sıra, xüsusilə insanın qədim əcdadları, onlarn tarixi təkamülü və miqrasiyaları haqqında maraqlı suallara cavab tapılmasına, daha möhkəm elmi əsasa malik olan yeni fərziyələrin söylənməsinə imkan verdi. Təqdim olunan məqalədə məqsədimiz antik DNT, onun ayrılması, problemləri, tətbiq sahələri, müxtəlif antropoloji tədqiqatlarda istifadəsi və bir sıra özəllikləri barədə geniş oxucu kütləsinə elmi-populyar məlumatın çatdırılmasından ibarətdir. Məqalədə həmçinin müasir insanın qədim əcdadlarından olan Denisov mağarası insanı və neandertal altnövlərinin genomlarının oxunması, genom məlumatları əsasında bu növlərin miqrasiyaları, müasir insanların formalaşmasındakı rolu və mwasir oinsan genomunun təşkilindəki payı haqqında da geniş məlumatlar verilir. Bundan başqa məqalədə COVID-19 üçün təhlükəli risk amilləri ilə ilişkili bəzi genlərin və gen klasterlərinin bizə neandertallardan miras qalması, müasir dövrdə bu genlərin və genom seqmentlərinin müxtəlif kontinentlərdə yaşayan əhalidə yayılma nisbətləri haqqında da maraqlı ədəbiyyat məlumatlarından danışılır.

[1]. *AMEA-nın Molekulyar Biologiya və Biotexnologiyalar İnstitutu, Doktorant;*
*E-mail:* zerintac95@mail.ru
[2]. *AMEA-nın Molekulyar Biologiya və Biotexnologiyalar İnstitutu, Biologiya üzrə fəlsəfə doktoru, dosent;*
*E-mail:* mustafayevn02@yahoo.co.uk
[3]. *AMEA-nın Molekulyar Biologiya və Biotexnologiyalar İnstitutu, Biologiya elmləri doktoru, professor, AMEA-nın həqiqi üzvü;*
*E-mail:* i_guseinova@mail.ru

*Məqalə redaksiyaya daxil olmuşdur: 24.04.2021*
*Təkrar işlənməyə göndərilmişdir: 12.05.2021*
*Çapa qəbul edilmişdir: 07.08.2021*

ISSN: 2790-0029 (Print)
ISSN: 2790-0037 (Online)
JOURNAL OF "HISTORY OF SCIENCE"
Cild 2, Say 3, Sıra 5, 2021, 16-30

# АНТИЧНАЯ ДНК: ХРОНИКИ ЭВОЛЮЦИИ ЧЕЛОВЕКА, НАПИСАННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ КОДАМИ

**Заринтадж Р. РУСТАМОВА[1]; Нурмаммад Ш. МУСТАФАЕВ[2]; Ирада М. ГУСЕЙНОВА[3]**

**УДК** 575.1.
**ББК** 74.262.88

**Ключевые слова:**

Античная ДНК
Неандерталец
Денисовский человек
Палеогенетика
Эволюция
Миграция
Геном
COVID

## АННОТАЦИЯ

С середины двадцатого века открытие структуры основного наследственного материала - ДНК, технологий секвенирования ДНК и белковых последовательностей привело к беспрецедентному развитию молекулярной биологии и медицины. Разработка соответствующих программ и компьютеров созданых для обработки большого объема данных, полученных в результате исследований в этих областях привела к революционным результатам не только в биологии и медицине, но и в других областях, где изучение биологических материалов важно. Одним из этих революционных открытий стало открытие метода выделения ДНК из древних биологических останков, называемого античной (древней) ДНК (аДНК), и считывание этих последовательностей ДНК, что привело к возникновению и развитию некоторых областей науки, таких как молекулярная антропология, эволюционная генетика, палеогенетика и др. Сравнительное исследование последовательностей аДНК с современными последовательностями ДНК дало ответы на ряд интересных вопросов, в особенности о предках человека, их исторической эволюции и миграции, и позволило выдвинуть более надежные и научно обоснованные новые гипотезы. Цель этой статьи предоставить широкий спектр научно-популярной информации о аДНК, ее выделении, проблемах, применениях, использовании в различных антропологических исследованиях и ряде особенностей. В статье также представлена подробная информация о прочтении геномов подвидов денисовцев и неандертальцев – древних предков современного человека, миграции этих видов на основе данных генома, их роли в формировании и их вкладе в геном современного человека. Кроме того, в статье обсуждаются некоторые гены и кластеры генов, унаследованные от неандертальцев, связанные с факторами риска COVID-19, а также интересные литературные данные об относительном распределении этих генов и сегментов генома на разных континентах.

[1]. *Институт молекулярной биологии и биотехнологий НАН Азербайджана, докторант;*
*Электронная почта: zerintac95@mail.ru*
[2]. *Институт молекулярной биологии и биотехнологии НАНА, кандидат биологических наук, доцент;*
*Электронная почта: mustafayevn02@yahoo.co.uk*
[3]. *Институт молекулярной биологии и биотехнологии НАНА, доктор биологических наук, профессор, действительный член НАНА;*
*Электронная почта: i_guseinova@mail.ru*

## GİRİŞ

***Antik DNT.*** İnsanlar hər zaman öz kökləri və hardan gəldikləri haqqında bilmək istəmişlər. Günümüzdə molekulyar antropologiyanın, sekvens və kompüter texnologiyalarının inkişafı bəşər tarixini, kökünü və təkamülünü bilmək üçün daha çox məlumat əldə edilməsinə kömək etmişdir. Bununla da qədim insanların əcdadları və populyasiyaları haqqında müxtəlif hipotezlər irəli sürülmüşdür. Son 30 ildə paleogenetika, molekulyar antropologiya, təkamül genetikası, populyasiya genetikası kimi yeni elm sahələri yaranmışdır. Qədim bioloji materiallardan (insan sümükləri, bitki, heyvan qalıqları və s.) əldə edilən DNT nümunələrinə antik DNT (aDNT – ancient DNA) deyilir. Ədəbiyyat məlumatlarına görə antik DNT-yə həsr olunan ilk tədqiqat işi 1984-cü ildə Russell Higuchi və əməkdaşları tərəfindən aparılmışdır. Müəlliflər nəsli kəsilmiş zebra cinsinə aid kvaqqa (*Equus quagga quagga*) kimi bilinən muzey nümunəsindən aDNT ayırmışlar (Higuchi et al., 1984). Bir il sonra isə İsveç alimi, paleogenetikanın banisi Svante Pääbo 2400 illik Misir mumiyasından ilk dəfə insanın nüvə aDNT-sini ayıra bilmişdir (Pääbo, 1985).

***Antik DNT qaynağı kimi istifadə olunan arxebioloji materiallar.*** Antik DNT əldə etmək üçün müxtəlif növ arxeobioloji materiallar istifadə olunur. Bu arxeobioloji materiallara sümük, diş, yumşaq toxuma, saç, bitki qalıqları və s. aid ola bilər. aDNT-ni həmçinin digər bioloji obyektərdən - böcəklərdən, ləlləkdən, yumurta qabığından, dəri parçasından və s. əldə etmək mümkündür (Orlando et al., 2021).

Ölmüş orqanizmdə yumşaq toxuma adətən mikroorqanizmlər tərəfindən parçalanır, lakin soyuq və quru şəraitdə Misir mumiyaları kimi nümunələrdə yumşaq toxuma qorunub saxlana bilir. İlk insandan aDNT Misir mumiyasının sol ayağının qurumuş yumşaq toxumasından ayrılmışdır. Yumşaq toxumaya hər zaman rast gəlinmədiyi üçün ən çox sümük qalıqlarından istifadə olunur. aDNT gicgah sümüyünün petrous hissəsində və dişlərdə daha yaxşı qorunur. Çünki bu toxumaların daxilində DNT-ni qoruyan kalsium fosfat əsaslı hidroksiapatit vardır. DNT ayırmaq üçün istifadə olunan sümüklər mümkün qədər hamar və zədəsiz olmalıdır, çünki səthində zədə olan sümüklər mikroorqanizmlərlə və s. ilə çirklənə bilir. 100-200 mq sümük tozu DNT ayırmaq üçün kifayət edir (Pinhasi et al., 2015).

***aDNT-nin tədqiqat metodları.*** aDNT ilə işlədikdə digər müasir DNT ilə iş zamanı tətbiq olunan metodlardan fərqli protokollar tətbiq olunur. Antik DNT-nin ayrılmasında ən çox istifadə olunan metod yuma buferində maqnit dənəciklərinin üzərini örtən silika (silisium dioksid, $SiO_2$) səthinə DNT molekullarının adsorbsiyasına əsaslanır (Rohland et al., 2018). 35 n.c.-ə qədər qısa olan fraqmentləri bərpa etmək üçün DNT-nin ayrılması və aDNT kitabxanasının qurulmasının optimallaşdırılması DNT-ni xarakterizə edilməsində həlledici rol oynayır (Dabney et al., 2013).

Ölümdən sonra DNT-yə təsir edən bir çox kimyəvi reaksiyalar DNT molekullarının ultraqısa DNT fraqmentlərinə parçalanmasına, DNT-ni təşkil edən dörd nukleotidin müxtəlif törəmələrə çevrilməsinə və DNT-nin digər molekulların iştirakı ilə çarpaz birləşməsinə (DNT krosslink) gətirib çıxarır. Antik DNT-də rast gəlinən müxtəlif növ zədələnmələr 1 saylı cədvəldə daha ətrafli verilmişdir. Bu dəyişikliklərin ən dramatik olanı, DNT-nin zəncirini qıran β-eliminasiya reaksiyalarının ardınca hidrolitik depurinasiya yolu ilə DNT-nin parçalanmasıdır.

Növbəti ən çox yayılmış hidrolitik deqradasiya reaksiyası əvvəlcə urasillərə çevrilən və daha sonra timin analoqları kimi "oxunan" sitozinlərin dezaminləşdirilməsidir. Lakin bu zədələnmə (aDNT-nin 5'-sonluğunda sitozindən timinə (C→T), 3'-sonluğunda isə quanindən adeninə (G→A) keçid) endogen DNT-ni (aDNT) ekzogen DNT-dən (müasir DNT) fərqləndirir. aDNT ardıcıllığındakı mutasiyalardan (ölüm sonrası zədələrdən) qaynaqlanan səhvlərin təsirini azaltmaq üçün, DNT ardıcıllığı urasil–DNT–glikozillaza (UDG) və endonukleaza VIII (Endo VIII) enzim qarışığıdan ibarət USER reaktivi (New England Biolabs) kimi tanınan reaktivlə kitabxana qurulmadan əvvəl bu zədələr qismən bərpa oluna bilir. Bu reagent urasilləri çıxarır və nəticədə yaranan boşluqları kəsir ki, bunun nəticəsində DNT molekulu fraqmentlərinin uzunluğu qısalır.

Bu metod səhvlərin azaldılmasında müsbət təsirə malik olmasına baxmayaraq, bu oxunmuş ardıcıllığın aDNA olduğunu təsdiq etmək və onları ekzogen DNT-dən tam fərqləndirmək həmişə mümkün olmur. Lakin, məməlilərin nüvə DNT-si halında, bu zədə siqnalı hələ CpG dinukleotidləri araşdırılaraq müşahidə edilə bilir. Bu CpG→TpG və CpG→CpA çevrilmələrinin oxunuşda fərqlənməsi hesabına mümkün olur. Qeyri-məməli orqanizmlərdən ayrılan DNT üçün bəzi laboratoriyalar əvvəlcə ardıcıllığın həqiqiliyini təyin etmək üçün bərpa olunmamış (UDG olmayan) DNT kitabxanasının yaradılmasını həyata keçirir, sonra analiz üçün USER-in bərpa etdiyi (tam UDG) ikinci kitabxananı qururlar. Bununla birlikdə, bir nümunə üçün birdən çox kitabxana qurma ehtiyacı xərcləri əhəmiyyətli dərəcədə artıra bilər (Briggs et al., 2010). Qeyri-məməlilərdə bu problemin həlli kimi zədələrin bir çoxunu aradan qaldıran, lakin zəncirin hər iki sonluğunda bir urasil saxlayan modifikasiya edilmiş USER (yarım- və ya natamam-UDG) protokolu hazırlanmışdır ki, bu da aDNT-ni identifikasiya etməyə imkan verir. Bu metodlar yaranan zədələnmələri aradan qaldırmaqla bərabər endogen aDNT-ni kənar, yəni çirkləndirici ekzogen DNT-dən ayırmağı mümkün edir (Rohland et al., 2015).

**Cədvəl 1.** Antik DNT-də rast gəlinən müxtəlif növ zədələnmələr (Pääbo et al., 2004).

| Zədələnmənin növü | Proses | DNT-də effekti | Mümkün həll yolları |
|---|---|---|---|
| **Zəncirin qırılması** | Mikroorqanizmlər tərəfindən deqredasiya<br>Ölmüş hüceyrə nukleazaları<br>Digər kimyəvi proseslər | DNT miqdarının və ölçüsünün azalması | Qısa kəsişən (üst-üstə düşən) fraqmentlərin PZR metodu ilə çoxaldılması |
| **Oksidləşmə** | Dezoksiriboza qalıqlarının və nukleitid əsasların zədələnməsi | Nukleotid əsaslarının və şəkər qruplarının parçalanması<br>Nukleotid əsaslarının modifikasiyası | Qısa kəsişən (üst-üstə düşən) fraqmentlərin PZR-i Multipleks müstəqil PZR<br>Klonlaşma və bir neçə klonun sekvensi |
| **DNT kroslinqi (zəncirlər arasındakı tikişlər)** | DNT molekulları və DNT ilə digər biomolekullar arasında əlavə rabitələrin yaranması | Məs: Maillard reaksiyası məhsulları | FTB (N-fenasiltiazolium bromid) – krosling rabitələrini qırır |
| **Hidroliz** | Amin qruplarında dəyişilmələr:<br>Adenin →hipoksantin<br>Sitozin→ urasil<br>5-metil-sitozin→ timin<br>quanin→ ksantin | Kodlaşma potensialında dəyişikliklər | Multipleks müstəqil PZR<br>Klonlaşma və bir neçə klonun sekvensi |

aDNT sekvensi üçün müxtəlif Yeni Nəsil Sekvens (NGS) texnologiylarından istifadə edilmişdir. Bu məqsədlə ilk dəfə 2006-cı ildə Roche 454 sistemi istifadə edilmişdir (Poinar et al., 2006). 2010-cu ildə ilk qədim insan – neandertal genomunun oxunuşu İllumina sekvens texnologiyası ilə həyata keçirildi (Green et al., 2010). Digər texnologiyaların (məsələn, SOLiD, Helicos, BGI-SEQ500 və Ion Torrent) vaxtaşırı istifadə edilməsinə baxmayaraq, aDNA ardıcıllıqları məlumatlarının böyük əksəriyyətinin əl çatan olması, yüksək məlumat çıxışı, oxunuş səhvlərin daha aşağı olması və qənaətliliyi sayəsində daha çox Illumina texnologiyası metodundan istifadə olunur. Hazırda nisbətən qısa (<300 bp) aDNT ardıcıllıqlarının optimal oxunuşu üzərində iş gedir ki, bu da aDNA-nı xarakterizə edən uzunluğu 50-150 n.c. aralığında olan DNT ardıcıllıqlarının oxunması üçün də çox əlverişlidir (Renaud et al., 2013).

***aDNT tədqiqatlarının spesifik problemləri.*** Antik DNT-nin tədiqi zamanı bir sıra problemlərlə üzləşirik:

1) Ayrılan DNT-nin aşağı çıxımı; 2) DNT-in deqradasiyası və zədələnməsi; 3) Ayrılan DNT-nin DNT təbiətli ekzogen materiallarla çirklənməsi.

İlkin tədqiqat işlərində ekstraksiya olunan

aDNT-nin çoxaldılması molekulyar klonlaşma hesabına aparılırdı. Bu zaman aDNT-in miqdarının çox az olması bakterial klonların ayrılmasını qeyri-mümkünsüz edirdi və DNT nüsxələrin alınmasında çətinlik yaranırdı. PZR texnologiyasnın inkişafı aDNT-nin nüsxələrini dəfələrlə artırmağa imkan verdi (Saiki et al., 1988). Lakin bu yanaşmada da əsas problem əldə olunan materialın müasir ekzogen DNT ilə çirklənməsi idi. Ona görə də ilk illərdə aparılan tədqiqat işlərinin çoxu qəbul edilmədi.

Ölümdən sonra orqanizmdəki hüceyrələrdəki nuklein turşularının qeyri-sabitliyi (asanlıqla dəyişikliyə uğraması və parçalanması) aDNA tədqiqatına xas olan metodoloji problemlərin mərkəzində durur. Canlı orqanizmlərdə yaranan DNT zədələrinin və mutasiyaların bir qismi reparasiya sistemləri ilə bərpa edilir. Lakin ölmüş orqanizmdə reparasiya mexanizmləri işləmədiyi üçün DNT materialı oksidləşməyə və hidrolizə məruz qalır. DNT-nin parçalanması prosesi kənar mikroorqanizmlərin və ətraf mühitin təsiri ilə də sürətlənir (Eglinton and Logan, 1991). Ona görə də ən qədim bioloji nümunələrdə amflikasiya edilə biləcək DNT fraqmentləri ya olmur, ya da varsa da çox qısa (~100-500 n.c uzunluqda) fraqmentlərdən ibarət olur (Pääbo, 1989).

aDNT-in tamlığına rütubət, temperatur, mühitin pH-ı, mikroorqanizmlər, PZR inhibitorların təsiri çox böyükdür. Afrikada 2 milyon yaşında hominінlərin qalıqları tapılsa da, hava şəraitinin isti olması səbəbli DNT materialı deqradasiya etdiyindən DNT ayrıla bilinməmişdir. Afrikada aDNT ayrılan ən qədim sümüyün yaşı 8 min ildən çox deyildir. Bu günə qədər tapılan ən qədim “müasir insan” (*Homo sapiens*) sümüyünün yaşı 190 min il olmasına baxmayaraq DNT ayrılan ən qədim “müasir insan” sümüyünün yaşı 45 min ildir (Fu et al., 2014). Avrasiyada bizə məlum olan ən qədim müasir insanın yaşı 120 min ildir (Liu et al., 2015).

Nümunənin çirkənməsi iki sahədə - qazıntı zamanı və laboratoriya şəraitində baş verir. Ona görə materiallarla çox diqqət və ehtiyatla işlənməli, nümunələr steril şəraitdə götürülməli və xüsusi DNT ayırma kitləri istifadə olunmalıdır. Qazıntı sahəsində steril əlcək, maska və steril torbalardan istifadə olunmalıdır. Sümük nümunələri fırçalarla təmizlənməli və su ilə yuyulmamalıdır. Çünki su mikroorqanizmlərin inkişafını stimulə edir.

***Antik DNT-in tətbiq sahələri.*** Son illərdə aDNT tədqiqatları sayca çox artmış və bu sahəyə böyük maraq göstərilməkdədir. Burada nəticələrin tez bir zamanda alınmasına kömək edən yeni nəsil sekvens texnologiyalarının və bioinformatikanın rolu xüsusən böyükdür. Heyvan, bitki qalıqlarından ayrılan aDNT-lər ilə aparılan araşdırmalar vaxtilə yaşamış və indi mövcud növlər haqqında məlumatlar əldə etməyə, onlar arasındakı əlaqələri başa düşməyə, təkamül yollarını və onun həqiqi mənzərəsini bərpa etməyə imkan verir. Antik aDNT araşdırmaları ilə həmçinin populyasiyalar arasında genetik müxtəlifliyin, gen axınının istiqamətlərinin izlənməsi, filogenetik ağacın qurulması və bəşər tarixinin öyrənilməsi mümkündür. Antik DNT-in tətbiq sahələri 2 saylı cədvəldə əks olunmuşdur.

2 saylı cədvəldən göründüyü kimi dünya alimlərini maraqlandıran bir sıra sualların cavablandırılmasında aDNT açar vasitədir. Belə ki, keçən əsrdən dünya alimlərini maraqlandıran üç əsas sual olmuşdur.

1. Neandertallarla müasir insanlar arasında cütləşmə və gen axını olubmu?
2. İlk müasir insan Afrikadamı yaranıb və ora-danmı digər qitələrə yayılıb?
3. Amerika qitəsinə insanların köçü Berinq boğazındanmı olub?

***Antik DNT ilə aparılan tədqiqatlar. Neandertallar və Denisov mağarası insanları.*** 2006-cı ildə Svante Pääbonun rəhbərliyi ilə Neandertal Genom Lahiyəsi işə başlandı və 2009-cu ildə lahiyənin ilkin mərhələsi başa çatdı. Məlum oldu ki, “İnsan” və “Neandertal” genomları 99,7% oxşardır (Than, 2010)

.

**Cədvəl 2.** Antik DNT-in tətbiq sahələri, məqsəd və istifadə olunan molekullar (Kaestle and Horsburgh, 2002).

| Tətbiq sahələri | Məqsəd | İstifadə oluna molekullar |
|---|---|---|
| **Şəxsiyyətin identifikasiyası** | Təbii qəzalar, müharibələr səbəbiylə toplu ölümlərdə qədim insan qalıqlarında şəxsiyyətin identifikasıyası<br>Bəzi şübhəli tarixi hadisələrin işıqlandırılması | Autosom DNT<br>Cinsi xromosomlar (X və Y) |
| **Cinsiyyətin təyini** | Morfoloji olaraq cinsiyyəti bilinməyən insan skletlərindən (əsasən uşaqlarda) cinsiyyətin təyini<br>Cinslər arasında ölüm faizinin, xəstəliyin yayılmasının sosial-ekonomik vəziyyətinin öyrənilməsi<br>Evlilik və dəfn formaların araşdırılması | X və Y xromosomları<br>Amologenin<br>SRY<br>STS |
| **Nəsil və qohumluq münasibətləri** | Retrospektiv nəslin izlənməsi<br>Sosial quruluş və statusun təyin edilməsi<br>Evlilik formalarının və dəfn adətlərinin müəyyənləşdirilməsi | Mitoxondrial DNT<br>Y xromosom<br>Autosomal DNT |
| **Köç və miqrasiya** | Tarixə qədər olan əhali köçünün təyini<br>Qədim əhali arasındakı əcdad əlaqələrinin müəyyənləşdirilməsi<br>Köç yollarının istiqamətini və səbəblərini anlamaq | mtDNT<br>X və Y xromosomları<br>Autosomal DNT |
| **Filogenetik tədqiqatlar** | Növlərin təkamül əlaqələrinin müəyyənləşdirilməsi<br>Müasir insanların mənşəyini anlamaq | mtDNT<br>X və Y xromosomları<br>Autosomal DNT |
| **Heyvan və bitki aDNA tədqiqatları** | Nəsli kəsilmiş canlıların bioloji özəlliklərinin müəyyənləşdirilməsi<br>Heyvan və bitkilərin əhilləşdirilmə dövrünün və köçünün müəyyənləşdirilməsi<br>Keçmiş yemək vərdişlərinin müəyyənləşdirilməsi<br>Ətraf mühitin şərtlərinin müəyyənləşdirilməsi<br>İnsanlarla eyni mühitdə yaşayan heyvan və bitki növlərinin təyini<br>Xəstəliklərə səbəb olan mikroorqanizmlərin mənşəyinin müəyyənləşdirilməsi | mtDNT<br>Xloroplast DNT<br>Autosomal DNT |

Neandertal genomunda həmçinin nitq geni olan FOXP2 geninin mutasiyaları da aşkar olunmuşdur. Bu isə neandertallarda nitqin olduğunu göstərir (Noonan, 2010). 2014-cü ildə aparılan tədqiqat işlərində məlum oldu ki, afrikalı olmayan üç populyasiyanın (Fransız, Çin və Papua - Yeni Qvineya) genomları neandertal genomuna iki Afrika populyasiyası (San və Yoruba) genomlarından 4% daha çox bənzərdir (Prüfer et al., 2014; Fu et al., 2014, 2015). Sibirin Uşt-İşimski bölgəsindən tapılmış 45000 illik müasir insan sümüyündən əldə edilmiş genomda, günümüzdəki insanlardan daha çox neandertal genomun izləri vardır (Fu et al., 2014). Bənzər bir hal 37000 yaşında olan müasir avropalı Kostenki-14 genomunda da müşahidə edilmişdir (Seguin-Orlando et al., 2014). Bu modelin izahı göstərir ki, neandertallar və indiki afrikalı olmayan populyasiyaların əcdadları Orta Şərqdə cütləşmişlər.

STAT2 geni interferon kimi immun hüceyrələrin iş mexanizmində iştrak edir. Bütün dünyadan 90 nəfərdən alınan DNT nümunələrindəki STAT2 geninin N haplotipi Avrasiyada 5% tezliklə, Melaneziya populyasiyasında 10 dəfə daha çox, yəni 54% tezliklə rast gəlinir. Səhraaltı Afrika (SubSaxara və ya Qaradərili Afrika) populyasiyalarında bu haplotipə rast gəlinməyib. Məlum olmuşdur ki, bu gen neandertallarda və 80 min il əvvəl yaşamış müasir insanların əcdadlarında da rast gəlinir. Bu və digər tədqiqatlar Avrasiyada neandertalla müasir insanın cütləşdiyini bir daha göstərir.

Xorvatiyanın Vindija mağarasından tapılmış Vindija neandertal genomunun günümüzdəki insanların genomu ilə müqayisəsi şərqi asiyalıların neandertallarla genetik oxşarlığının avropalıların neandertallara oxşarlığından əhəmiyyətli dərəcədə

çox olduğunu aşkar etmişdir (Wall et al., 2013). Bu model tamamilə paleoantropoloji əsaslarla gözlənilənin əksidir, çünki neandertal qalıqları Şərqi Asiyada deyil, ən çox Qərbi və Orta Asiyada tapılmışdır. Son analizlərlə neandertal genomunun önəmli sahələrinin indiki afrikalı olmayan insanların genomlarında davam etdiyi məlum olmuşdur. Şərqi asiyalılar avropalılara görə daha yüksək neandertal "kökünə" sahibdirlər. Beləliklə, iki demoqrafik model irəli sürüldü. Birinci modelə görə neandertallar Şərqi Asiyada yayılarkən əvvəlcədən qarışığı olan qrupla cütləşmiş, ikinci modelə görə isə onlar qarışığı olmayan müasir insan qrupuyla cütləşmişdir. Beləliklə, müasir insanlarla neandertallar arasındakı qarışmanın tarixi, ehtimal ki, əvvəllər düşünüləndən daha mürəkkəbdir (Vernot and Akey, 2015).

Son 10 ilə qədər əcdadlarımızın yalnız iki böyük qola – "Neandertallara" və "Müasir insana" başlanğıc verdiyi düşünülürdü. Lakin yeni kəşflər bunun əksini göstərdi. 2010-cu ildə Cənubi Sibirdəki Altay dağlarında yerləşən Denisova mağarasının 50000 il yaşı olan 11-ci qatından tapılmış barmaq falanqası sümüyündən DNT ektraksiya olunmuşdur. Denisova insanı adlandırdığımız bu fərdin mənşəyinin əvvəllər bilinməyən arxaik insan qrupundan gəldiyini göstərdi. Beləliklə, ən azı iki fərqli insan qrupu – Neandertallar və Denisov insanları anatomik olaraq müasir insanlar Afrikadan çıxdıqda artıq Avrasiyada məskunlaşmış idilər.

Falanqa sümüyündən ayrılan aDNT-dən istifadə edərək Denisov mağarası insanının genomunun oxunması son on ildə insan təkamülündə ən mühüm kəşflərdən biridir (Reichet al., 2010; Meyer et al., 2012). Yeri gəlmişkən, bu mağaranın adının etimologiyasına toxunmaq istərdik. Mağaranın adı ilə bağlı iki versiya mövcuddur: (1) Birinci versiyaya görə XVIII əsrdə burada zahid həyat tərzi sürən köhnə inanclı müqəddəs Dionisiy adlı bir insan yaşamışdır; (2) İkinci versiya mağaranın yaxınlığında yaşayan və pis havalarda bu mağarada daldalanan Denis adlı çobanla bağlıdır. Lakin yerli əhali – Altay türkləri min illər boyu qədimdən bu mağaranı Ayı-Daş mağarası adlandırmışlar. Güman edirik ki, tarixi ədalət naminə bu mağaradan tapılan insanın adı da rəsmi versiyada məhz belə olmalı idi: Ayı-Daş mağarası insanı.

Ancaq Denisov insanları ilə bağlı bir çox suallar cavabsız qalır. Məsələn, zahiri görünüşcə kimlərə bənzəyirdilər? Onların yaşadığı coğrafi ərazilər haraları əhatə edirdi? Onlardan müasir insanlara hansı genetik miras qalmışdır? İndi məlum olmuşdur ki, Denisov insanları ~90000 il əvvəl neandertallardan ayrılmışlar. Hər iki qrup (Neandertal və ya Denisov) insanların arxeoloji yaşayış yerlərindən alınan materialların radiokarbon analizinə əsaslanaraq demək olar ki, onlar Avrasiyada ~40 min il əvvələ qədər yaşamışlar (Higham et al., 2014).

Papualılar və yerli avstraliyalılar tam genom üzrə (genom boyu) ən böyük Denisov genomu inteqrassiyasına sahibdirlər. Denisov insanı və müasir insan arasında gen inteqrasiya faizi papualılarda və melaneziyalılarda ∼1-5% (Reich et al., 2011), mərkəzi və cənubi asiyalılarda ∼0.06–0.50% (Mallicket al., 2016), amerikalılarda isə ∼0.05–0.40%-dir (Mallick et al., 2016).

Tibetlilərdə adaptiv inteqrassiyanın kəşfi xüsusilə diqqəti çəkir, çünki onlarda Denisov geni ilə inteqrasiya faizi digər Cənubi Asiya və Okeaniya populyasiyalarına nisbətən azdır (Sankararaman et al., 2016). Əksinə, ən yüksək faizlə Denisov genomu daşıyan *papualılar da* daxil olmaqla, Okeaniya əhalisində Denisova insanlarına xas olan *EPAS1* haplotipinə rast gəlinmir. Ola bilər ki, o qədər də yüksəklərdə yaşamayan populyasiyalarda (Papua və Okeaniya populyasiyasında) bu gen genetik dreyf nəticəsində itirilmişdir. Sual olunur ki, niyə Denisov insanı ilə daha çox gen interqrasiyasına malik olan populyasiyalar Sibirdəki Denisov (Ayı-Daş) mağarasından çox-çox uzaqda məskunlaşmışlar? Bu sualın ən inandırıcı cavabı bu ola bilər ki, Denisov insanları daha geniş coğrafi ərazidə yayılmışlar. Beləliklə, Şərqi Asiyada Denisova insanının iki inteqrasiya yolu hipotezi irəli sürüldü (Browning et al., 2018).

Son dövrdə çap olunan bir məqalədə bildirilir ki, tibetlilər ilə Denisov insanları arasında adaptiv gen axını, ehtimal ki, ~48700 (16000-59500) il əvvəl olmuş və müsbət seçmə və genetik dreyf isə 9000 (2500-42000) il əvvəl başlamışdır (Zhang et al., 2021).

Denisov insanları yalnız Sibirdə tapılmamışdır. 1980-ci ildə Çində buddist ziyarətgahı olan Baishiya Karst mağarasında bir tibetli buddist meditasiya edərkən "Xiahe mandibula" (alt çənə) sümüyünü tapdı. Bu mağara ziyarətgah kimi istifadə olunduğu üçün qazıntıya icazə 2018-ci ildə

verildi. 2019-cü ildə isə Chen və əməkdaşları tərəfindən bu mandibulanı öyrənmək üçün tədqiqat işi aparıldı və “Xiahe mandibula”sının paleoproteomik analizi (6 müxtəlif kollagen zülalın kütlə-spektroskopiyası ilə analizi) Denisov insanının sümüyünün varlığını doğrulayan ilk kəşf oldu. *Discovery*, *Science News* və *Nova* kimi nüfuzlu elmi junallar bu tədqiqat işini 2019-cu ilin ən yaxşı elmi tədqiqat işlərinə daxil etdilər (Chen et al., 2019).

Son tədqiqatlar göstərir ki, arxaik insanlarla müasir insanlar arasında gen axını müasir insanlarda ətraf mühitə adaptasiyada mühüm rol oynamışdır. Denisov insanları ilə müasir insanın cütləşməsi yüksək Tibet dağlarında yaşamağı asanlaşdırmışdır. Oksigen təchizatında mühüm rol oynayan HIF (hipoksiya ilə induksiya olunan amil – hypoxia-inducible factor) siqnal yolunun vacib komponenti olan *EPAS1* (endothelial PAS-domain containing protein 1) genin tək nükleotid polimorfizmləri (SNPs) Tibet və Han populyasiyaları arasında 78% tezliklə rast gəlinir və bu günə qədər hər hansı bir insan genində müşahidə olunan ən yüksək sürətlə baş verən allel dəyişikliyinə malikdir. Bu, yüksəklikdə yaşamağa uyğunlaşma ilə əlaqəlidir. Bu genin 5 n.c. SNP motivi (AGGAA) Denisov insanı genomunda olan bir haplotipə olduqca bənzərdir. Bu adaptiv haplotipin Denisov insanlarından təkamül etdiyini, həmçinin Denisov insanlarının müasir insanlarla cütləşdiyini göstərir (Huerta-Sánchez et al., 2014).

***COVID-19 və Neandertal genomu.*** 2020-ci ildə COVID-19 virusu ilə bağlı araşdırmalarda bu xəstəliklə bağlı iki genomik region aşkar edildi. Onlarda biri 3-cü xromosomda yerləşən 6 gendən ibarət gen klasteri (*SLC6A20*, *LZTFL1*, *CCR9*, *FYCO1*, *CXCR6* və *XCR1)* və digəri isə ABO qan qrupunu təyin edən 9-cu xromosomda yerləşən bölgə (Severe Covid-19 GWAS Group, 2020).

2020-ci ildə dərc olunan bir məqalədə COVID-19 üçün təhlükəli risk faktorları olan genlərin (3-cü xromosomda yerləşən klasterə daxil olan 6 genin) bizə neandertallardan miras qalması haqqında məlumat verilir. Məqalədə göstərilir ki, Cənubi Asiya əhalisinin təxminən 50%-i, Avropalıların isə təxminən 16%-i neandertallardan miras qalmış bu 50 kilobaytlıq bir genom seqmentini daşıyır (Zeberg and Pääbo, 2020). Bu məqalədə həmçinin insanın 12-ci xromosomunda yerləşən OAS (2'-5'-oligoadenylate synthetase) genlərinin virus genomunu parçalayan fermentəri kodlaşdırdığı və bu genlərin COVID-19 xəstəliyinə yoluxmuş insanlarda müalicəyə ehtiyac riskini 20% azaltdığı göstərilmişdir. Müəlliflər tərəfindən 2021-ci idə aparılan son tədqiqatlar göstərdi ki, bu genlər də neandertallardan bizə miras qalmışdır (Zeberg and Pääbo, 2021).

***İnsan təkamülü və miqrasiyalarına yeni baxışlar.*** Yaxın Şərq bəşəriyyətin təkamülünü anlamaq üçün son dərəcə əhəmiyyətli bir bölgə olaraq qalır. Ən azı 177 min yaşı olan *Homo sapiens*-in Afrikadan kənarda qalmasının ən erkən dəlilləri burada tapılmışdır. Təxminən 50-60 min il əvvəl, müasir insanların ataları nəhayət bu bölgədə məskunlaşdılar və neandertallardan “genetik töhfə” almağı bacardılar. Bundan əlavə, bəşəriyyətin inkişafının ən əhəmiyyətli mərhələlərindən biri Yaxın Şərqdə - ovçu-toplayıcıların həyat tərzini əhəmiyyətli dərəcədə dəyişən və müasir xalqların formalaşmasına böyük təsir göstərən *Neolit İnqilabında* (oturaq həyat tərzinə - əkinçiliyə keçid) baş verdi. Genetiklər Levantın, İraqın və Ərəbistanın müasir populyasiyalarına aid 137 genom ardıcıllığını təhlil edərək, Yaxın Şərqin bütün sakinlərinin 50-60 min il əvvəl Afrikanı tərk etmiş bir populyasiyadan olduğunu təsbit etdilər. Levant və Ərəbistan əhalisi arasında əhəmiyyətli fərqlər təxminən 15-20 min il əvvəl ortaya çıxmağa başlamış və Neolit dövründə əhəmiyyətli dərəcədə artmışdır. Bundan başqa, bölgə əhalisinin genomunu bütün müasir Avrasiya əhalisi genomları ilə müqayisəsi nəticəsində bölgə əhalisi genomunda minimal dərəcədə neandertal genomu qarışığı tapılmışdır (Almarri et al., 2021).

1000 Genom proyekti çərçivəsində 26 fərqli insan populyasiyasından olan 2504 insanın genomu tədqiq olunmuşdur. Məlum olmuşdur ki, Afrika populyasiyaları daha çox genetik müxtəlifliyə malikdir və genetik dreyf (drift) kiçik populyasiyalarda daha güclüdür. Bu və digər lahiyələr müasir insanların Afrikadan çıxışı modelini (Out-of-Africa (OoA)) dəstəkləyir (Sudmant et al., 2015).

Daha bir maraqlı hadisə insanların Amerika qitəsində məskunlaşmasıdır. Dünya alimləri Amerikaya köçün Sibirdən Berinq boğazı ilə baş verdiyini genetik sübut etmək üçün bir çox elmi

tədqiqat işləri aparılmışdır. Belə ki, tədqiqatlar nəticəsində arxeoloqlar Amerika Arktikasında 3 mədəniyyət ayırd edirlər:

1. Paleo-Eskimolar (Saqqaq və Dorset mədəniyyətləri);

2. Son Paleo-Eskimolar;

3. Tule (Thule, neoeskimos) mədəniyyəti.

2014-cü ildə *Science* jurnalında yayımlanan bir genetik araşdırmada Qrenlandiyanın Qeqertasussuk şəhərində, təxminən bizim eradan əvvəl 3000-1900-cu illər arasında basdırılan Saqqaq mədəniyyətinə aid altı insanın mtDNT-si öyrənilmişdir. Beş mtDNA nümunəsindən dördü D2a1 və biri D2a haplogruplarına aid idi (Rasmussen et al., 2010). 1925-ci ildə tapılan Dorset mədəniyyətinə aid 16 mtDNT-dən 12-sində D2a1, üç nümunədə isə D2a haploqrupları təyin olunmuşdur. Bu Saqqaq mədəniyəti ilə üst-üstə düşür. Saqqaqın əlaqəli olduğu Sibir Yupiklərində də bu haploqrupa yüksək tezliklə rast gəlinir. Bu dəlillər, Saqqaq əcdadlarının təxminən eramızdan əvvəl 4000-ci ildə fərqli bir köç yolu ilə Şimali Amerikaya Sibirdən daxil olduqlarını və sonradan genetik olaraq digər Şimali Amerika populyasiyalarından təcrid olunduqlarını irəli sürülməsinə imkan vermişdir (Raghavan et al., 2014). XI əsrdə isə iqlim istiləşməsinə görə Dorset xalqı məhv olmuşdur. Onların yerini tam olaraq Tule xalqı tutmuşdur. 570-680-ci illərdə Sibirdə basdırıldığı göstərilən Birnirk tayfasına aid beş fərdə məxsus sümüyün genetik analizləri aparılmışdır. Beş nümunənin hamısının A2a haploqrupuna aid olduğu məlum olmuşdur ki, bu da A2a haploqrupunun Tule xalqının ana xəttində üstünlük təşkil etdiyindən xəbər verir. Bunların əsasında Tule xalqının Sibirin Birnirk tayfası miqrantları olduqları və burada genetik olaraq fərqli olan yerli Dorset xalqını tamamilə əvəz etdikləri fikri irəli sürüldü. Beləliklə, iki fərqli haplotipin (D2a və A2a) olması göstərir ki, bura ayrı-ayrı vaxtlarda Sibirdən köç baş vermişdir (Raghavan et al., 2014).

Şimali və Cənubi Amerikaya miqrasiyalar Paleo-Eskimos və Tuledən daha öncə olmuşdur. Amerikanın 13000 il əvvəl Klovis mədəniyyəti (Clovis culture) ilə əlaqəli xalqlar tərəfindən müstəmləkə edildiyi barədə geniş yayılmış arxeoloji dəlillər mövcuddur. Amerikanın Montana ştatında 1968-ci ildə aparılan qazıntıda Klovis mədəniyyətinə aid 12600 il yaşı olan qədim sümük qalığı tapılmışdır. Bu sümüyə Anzick-1 adamı adı verilmişdir. Anzick-1 adamı sümüyü Klovis mədəniyyətinə aid tapılan yeganə insan sümüyü və genomu (mtDNA, nüvə DNT-si, Y xromosomu) tam oxunmuş yeganə qədim yerli Amerikalı sümüyüdür. Bu analizlər nəticəsində fərdin əvvəlcədən ehtimal olunduğu kimi Kanada Arktikası ilə sıx əlaqədə olması əvəzinə, Mərkəzi və Cənubi Amerikadakı "yerli amerikalılarla" sıx əlaqəsi olduğu ortaya çıxdı. Eyni zamanda bu nümunə Sibir və Orta Asiyadan olan yerli xalqların əcdadları olduğuna inanılan insanlarla da sıx əlaqəli idi. Bu tapıntı Amerika qitəsi əhalisinin Asiyanın Berinq Boğazı boyunca keçid nəticəsində meydana gəldiyi nəzəriyyəsini bir daha dəstəklədi (Rasmussen et al., 2014).

Skoglund və əməkdaşları tərəfindən indiki Amerika əhalisindən 63 nəfəri əhatə edən böyük bir SNP verilənlər bazasının analizi aparılmış, yerli Amerika əhalisinin bəzilərinin xüsusilə də Cənubi Amerika populyasiyaları arasında Avstraliya-Melaneziya əcdadları ilə güclü bir siqnalın olduğu tapılmışdır (Skoglund et al., 2015). Beləliklə, yerli amerikalıların mənşəyi hələ tam aydın deyil. Avstraliya və Melaneziyaya yaxınlığın harada, nə vaxt və necə yarandığını müəyyənləşdirmək, əlavə müasir və qədim genomların analizini tələb edir.

***Cənubi Qafqaz və Azərbaycana aid tədqiqatlar.*** Cənubi Qafqaz ərazisindən tapılan antropoloji qalıqların molekulyar-genetik analizi çox məhdud sayda aparılmış və az öyrənilmişdir. 2020-ci ildə dərc olunan bir məqalədə Yaxın Şərq üçün sıx bölgələrarası qarşılıqlı təsirlərlə xarakterizə olunan bir dövr olan Neolitdən son tunc dövrünə qədər uzanan Azərbaycanın da daxil olduğu yaxın şərqli 110 qədim fərdin genomu öyrənilmişdir. Azərbaycan ərazisindən iki fərdin genomu (neolit dövrünə aid Mentiş təpə və Polu təpədən tapılan 5500-5700 yaşlı olan iki uşaq dişi materialı ) bu məqaləyə daxil edilmişdir. 1,24 milyon SNP-dən ibarət genom məlumatlarına əsasən məlum olmuşdur ki, Erkən Holosen populyasiyalarından fərqli olaraq, Qərb və Orta Anadolu, Cənubi Levant, İran (Zaqros) və Qafqazdan olan kalkolit/eneolit və tunc dövrü populyasiyaları bir-birindən daha az genetik fərqlər nümayiş etdirir. Bu isə geniş bir ərazini əhatə edən gen axını prosesinin olduğunu göstərir. Həmçinin digər tədqiqatlardan da məlumdur ki,

Cənubi Qafqazda, arxeoloji tədqiqatlar, son neolit dövründə (Halaf və Samarra mədəniyyətləri) Şimali Mesopotamiya ilə əlaqələr olmuşdur. Son Neolit dövründə e.ə. 6500-cü illərdə Anadolu və Cənubi Qafqazda oxşar genofondların olduğu aşkar oldu. Bunun əksi olaraq Şimali Levantda son kalkolitik və erkən tunc dövründə gen axını ilə genofondun dəyişdiyi aydın oldu. Həmçinin son tunc dövrünə aid Şimali Levantda fərqli bir genofond - Mərkəzi Asiya genofonduna aid fərdlər yaşadığı məlum oldu. Mesopatamiya ərazisindən qədim insan qalıqları tədqiqata daxil edilmədiyi üçün Yaxın Şərq genofondunun tarixi haqqında dəqiq fikr söyləmək tezdir (Skourtanioti et al., 2020).

## ƏDƏBİYYAT SİYAHISI
## *(References)*


1. **Almarri M.A., Haber M., Lootah R.A., Hallast P., Al Turki S., Martin H.C., Xue Y., Tyler-Smith C.** (2021) The genomic history of the Middle East. *Cell*, **184(18):** 4612-4625.e14; doi: 10.1016/j.cell.2021.07.013.
2. **Briggs A.W., Stenzel U., Meyer M., Krause J., Kircher M., Pääbo S.** (2010) Removal of deaminated cytosines and detection of in vivo methylation in ancient DNA. *Nucleic Acids Res*., **38(6):** e87; doi: 10.1093/nar/gkp1163.
3. **Browning S.R., Browning B.L., Zhou Y., Tucci S., Akey J.M.** (2018) Analysis of human sequence data reveals two pulses of archaic Denisovan admixture. *Cell*, **173(1):** 53-61.e9; doi: 10.1016/j.cell.2018.02.031.
4. **Chen F., Welker F., Shen C-C., Bailey S.E., Bergmann I., Davis S., Xia H., Wang H., Fischer R., Freidline S.E., Yu T-L., Skinner M.M., Stelzer S., Dong G., Fu Q., Dong G., Wang J., Zhang D., Hublin J-J.** (2019) A late Middle Pleistocene Denisovan mandible from the Tibetan plateau. *Nature*, **569:** 409-412; https://doi.org/10.1038/s41586-019-1139-x
5. **Dabney J., Knapp M., Glocke I., Gansauge M-T., Weihmann A., Nickel B., Valdiosera C., García N., Pääbo S., Arsuaga J-L., Meyer M.** (2013) mtDNA genome from a Middle Pleistocene cave bear. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, **110(39):** 15758-15763; doi: 10.1073/pnas.1314445110.
6. **Eglinton G., Logan G.A.** (1991) Molecular preservation. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B: Biological Sciences*, **333(1268):** 315-328; doi: 10.1098/rstb.1991.0081.
7. **Fu Q., Li H., Moorjani P., Jay F., Slepchenko S.M., Bondarev A.A., Johnson P.L.F., Aximu-Petri A., Prüfer K., de Filippo C., Meyer M., Zwyns N., Salazar-García D.C., Kuzmin Y.V., Keates S.G., Kosintsev P.A., Razhev D.I., Richards M.P., Peristov N.V., Lachmann M., Douka K., Higham T.F.G., Slatkin M., Hublin J-J., Reich D., Kelso J., Viola T.B., Pääbo S.** (2014) Genome sequence of a 45,000-year-old modern human from western Siberia. *Nature*, **514(7523):** 445–449. doi: 10.1038/nature13810.
8. **Fu Q., Hajdinjak M., Moldovan O.T., Constantin S., Mallick S., Skoglund P., Patterson N., Rohland N., Lazaridis I., Nickel B., Viola B., Prüfer K., Meyer M., Kelso J., Reich D., Pääbo S.** (2015) An early modern human from Romania with a recent Neanderthal ancestor. *Nature*, **524(7564):** 216-219; https://doi.org/10.1038/nature14558.
9. **Green R.E., Krause J., Briggs A.W., Maricic T., Stenzel U., Kircher M., Patterson N., Li H., Zhai W., Fritz M.H., Hansen N.F., Durand E.Y., Malaspinas A.S., Jensen J.D., Marques-Bonet T., Alkan C., Prüfer K., Meyer M., Burbano H.A., Good J.M., Schultz R., Aximu-Petri A., Butthof A., Höber B., Höffner B., Siegemund M., Weihmann A., Nusbaum C., Lander E.S., Russ C., Novod N., Affourtit J., Egholm M., Verna C., Rudan P., Brajkovic D., Kucan Ž., Gušic I., Doronichev V.B., Golovanova L.V., Lalueza-Fox C., de la Rasilla M., Fortea J., Rosas A., Schmitz R.W., Johnson P.L.F., Eichler E.E., Falush D., Birney E., Mullikin J.C., Slatkin M., Nielsen R., Kelso J., Lachmann M., Reich D., Pääbo S.** (2020) A draft sequence of the Neandertal genome. *Science*, **328(5979):** 710-722; doi: 10.1126/science.1188021.
10. **Higham T., Douka K., Wood R., Ramsey C.B., Brock F., Basell L., Camps M., Arrizabalaga A., Baena J., Barroso-Ruíz C., Bergman C., Boitard C., Boscato P., Caparrós M., Conard N.J., Draily C., Froment A., Galván B., Gambassini P., Garcia-Moreno A., Grimaldi S., Haesaerts

**P., Holt B., Iriarte-Chiapusso M.J., Jelinek A., Jordá Pardo J.F., Maíllo-Fernández J.M., Marom A., Maroto J., Menéndez M., Metz L., Morin E., Moroni A., Negrino F., Panagopoulou E., Peresani M., Pirson S., de la Rasilla M., Riel-Salvatore J., Ronchitelli A., Santamaria D., Semal P., Slimak L., Soler J., Soler N., Villaluenga A., Pinhasi R., Jacobi R.** (2014) The timing and spatiotemporal patterning of Neanderthal disappearance. *Nature*, **512(7514):** 306-309; doi: 10.1038/nature13621.

11. **Higuchi R., Bowman B., Freiberger M., Ryder O.A., Wilson A.C.** (1984) DNA sequences from the quagga, an extinct member of the horse family. *Nature*, **312(5991):** 282-284; doi: https://doi.org/10.1038/312282a0.
12. **Huerta-Sánchez E., Jin X., Asan, Bianba Z., Peter B.M., Vinckenbosch N., Liang Y., Yi X., He M., Somel M., Ni P., Wang B., Ou X., Huasang, Luosang J., Cuo Z.X., Li K., Gao G., Yin Y., Wang W., Zhang X., Xu X., Yang H., Li Y., Wang J., Wang J., Nielsen R.** (2014) Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. *Nature*, **512(7513):** 194-197. doi: 10.1038/nature13408.
13. **Kaestle F.A., Horsburgh K.A.** (2002) Ancient DNA in anthropology: Methods, applications, and ethics. *American Journal of Physical Anthropology*, **119 (Suppl. 35):** 92-130. doi: 10.1002/ajpa.10179.
14. **Liu W., Martinón-Torres M., Cai Y.J., Xing S., Tong H.W., Pei S.W., Sier M.J., Wu X.H., Edwards R.L., Cheng H., Li Y.Y., Yang X.X., de Castro J.M., Wu X.J.** (2015) The earliest unequivocally modern humans in southern China. *Nature*, **526(7575):** 696-699; doi: 10.1038/nature15696.
15. **Mallick S., Li H., Lipson M., Mathieson I., Gymrek M., Racimo F., Zhao M., Chennagiri N., Nordenfelt S., Tandon A., Skoglund P., Lazaridis I., Sankararaman S., Fu Q., Rohland N., Renaud G., Erlich Y., Willems T., Gallo C., Spence J.P., Song Y.S., Poletti G., Balloux F., van Driem G., de Knijff P., Romero I.G., Jha A.R., Behar D.M., Bravi C.M., Capelli C., Hervig T., Moreno-Estrada A., Posukh O.L., Balanovska E., Balanovsky O., Karachanak-Yankova S., Sahakyan H., Toncheva D., Yepiskoposyan L., Tyler-Smith C., Xue Y., Abdullah M.S., Ruiz-Linares A., Beall C.M., Di Rienzo A., Jeong C., Starikovskaya E.B., Metspalu E., Parik J., Villems R., Henn B.M., Hodoglugil U., Mahley R., Sajantila A., Stamatoyannopoulos G., Wee J.T., Khusainova R., Khusnutdinova E., Litvinov S., Ayodo G., Comas D., Hammer M.F., Kivisild T., Klitz W., Winkler C.A., Labuda D., Bamshad M., Jorde L.B., Tishkoff S.A., Watkins W.S., Metspalu M., Dryomov S., Sukernik R., Singh L., Thangaraj K., Pääbo S., Kelso J., Patterson N., Reich D.** (2016) The Simons Genome Diversity Project: 300 genomes from 142 diverse populations. *Nature*, **538(7624):** 201-206; doi: 10.1038/nature18964.
16. **Meyer M., Kircher M., Gansauge M.T., Li H., Racimo F., Mallick S., Schraiber J.G., Jay F., Prüfer K., de Filippo C., Sudmant P.H., Alkan C., Fu Q., Do R., Rohland N., Tandon A., Siebauer M., Green R.E., Bryc K., Briggs A.W., Stenzel U., Dabney J., Shendure J., Kitzman J., Hammer M.F., Shunkov M.V., Derevianko A.P., Patterson N., Andrés A.M., Eichler E.E., Slatkin M., Reich D., Kelso J., Pääbo S.** (2012) A high-coverage genome sequence from an archaic Denisovan individual. *Science*, **338(6104):** 222-226; doi: 10.1126/science.1224344.
17. **Noonan J.P.** (2010) Neanderthal genomics and the evolution of modern humans. *Genome Research*, **20(5):** 547-553; doi: 10.1101/gr.076000.108.
18. **Orlando L., Allaby R., Skoglund P., Der Sarkissian C., Stockhammer P., Ávila-Arcos M.C., Fu Q., Krause J., Willerslev E., Stone A.C., Warinner C.** (2021) Ancient DNA analysis. *Nature Reviews Methods Primers*, **1:** Article No 14; doi: 10.1038/s43586-020-00011-0.
19. **Pääbo S.** (1985) Molecular cloning of ancient Egyptian mummy DNA. *Nature,* **314:** 644-645; https://doi.org/10.1038/314644a0.
20. **Pääbo S.** (1989) Ancient DNA: extraction, characterization, molecular cloning and enzymatic amplification. *Proc. Natl Acad. Sci. USA,* **86 (6):** 1939-1943; https://doi.org/10.1073/pnas.86.6.1939
21. **Pääbo S., Poinar H., Serre D., Jaenicke-Despres V., Hebler J., Rohland N., Kuch M., Krause J., Vigilant L., Hofreiter M.** (2004) Genetic analyses from ancient DNA. *Annu. Rev.*

*Genet.* **38:** 645-679; doi: 10.1146/annurev.genet.37.110801.143214.

22. **Pinhasi R., Fernandes D., Sirak K., Novak M., Connell S., Alpaslan-Roodenberg S., Gerritsen F., Moiseyev V., Gromov A., Raczky P., Anders A., Pietrusewsky M., Rollefson G., Jovanovic M., Trinhhoang H., Bar-Oz G., Oxenham M., Matsumura H., Hofreiter M.** (2015) Optimal ancient DNA yields from the inner ear part of the human petrous bone. *PloS One,* **10(6):** e0129102. doi: 10.1371/journal.pone.0129102.
23. **Poinar H.N., Schwarz C., Qi J., Shapiro B., Macphee R.D., Buigues B., Tikhonov A., Huson D.H., Tomsho L.P., Auch A., Rampp M., Miller W., Schuster S.C.** (2006) Metagenomics to paleogenomics: large-scale sequencing of mammoth DNA. *Science*, **311(5759):** 392-394; doi: 10.1126/science.1123360.
24. **Prüfer K., Racimo F., Patterson N., Jay F., Sankararaman S., Sawyer S., Heinze A., Renaud G., Sudmant P.H., de Filippo C., Li H., Mallick S., Dannemann M., Fu Q., Kircher M., Kuhlwilm M., Lachmann M., Meyer M., Ongyerth M., Siebauer M., Theunert C., Tandon A., Moorjani P., Pickrell J., Mullikin J.C., Vohr S.H., Green R.E., Hellmann I., Johnson P.L., Blanche H., Cann H., Kitzman J.O., Shendure J., Eichler E.E., Lein E.S., Bakken T.E., Golovanova L.V., Doronichev V.B., Shunkov M.V., Derevianko A.P., Viola B., Slatkin M., Reich D., Kelso J., Pääbo S.** (2014) The complete genome sequence of a Neanderthal from the Altai Mountains. *Nature*, **505(7481):** 43–49; doi: 10.1038/nature12886.
25. **Raghavan M., DeGiorgio M., Albrechtsen A., Moltke I., Skoglund P., Korneliussen T.S., Grønnow B, Appelt M, Gulløv HC, Friesen TM, Fitzhugh W, Malmström H, Rasmussen S, Olsen J, Melchior L, Fuller BT, Fahrni SM, Stafford T Jr, Grimes V, Renouf MA, Cybulski J, Lynnerup N, Lahr MM, Britton K, Knecht R, Arneborg J, Metspalu M, Cornejo OE, Malaspinas AS, Wang Y, Rasmussen M, Raghavan V, Hansen TV, Khusnutdinova E, Pierre T, Dneprovsky K, Andreasen C, Lange H, Hayes MG, Coltrain J, Spitsyn VA, Götherström A, Orlando L, Kivisild T, Villems R, Crawford MH, Nielsen FC, Dissing J, Heinemeier J, Meldgaard M, Bustamante C, O'Rourke DH, Jakobsson M, Gilbert MT, Nielsen R, Willerslev E.** (2014) The genetic prehistory of the New World Arctic. *Science*, **345(6200):**1255832; doi: 10.1126/science.1255832.
26. **Rasmussen M., Li Y., Lindgreen S., Pedersen J.S., Albrechtsen A., Moltke I., Metspalu M., Metspalu E., Kivisild T., Gupta R., Bertalan M., Nielsen K., Gilbert M.T., Wang Y., Raghavan M., Campos P.F., Kamp H.M., Wilson A.S., Gledhill A., Tridico S., Bunce M., Lorenzen E.D., Binladen J., Guo X., Zhao J., Zhang X., Zhang H., Li Z., Chen M., Orlando L., Kristiansen K., Bak M., Tommerup N., Bendixen C., Pierre T.L., Grønnow B., Meldgaard M., Andreasen C., Fedorova S.A., Osipova L.P., Higham T.F., Ramsey C.B., Hansen T.V., Nielsen F.C., Crawford M.H., Brunak S., Sicheritz-Pontén T., Villems R., Nielsen R., Krogh A., Wang J., Willerslev E.** (2010) Ancient human genome sequence of an extinct Palaeo-Eskimo. *Nature*, **463(7282):** 757-762; doi: 10.1038/nature08835.
27. **Rasmussen M., Anzick S.L., Waters M.R., Skoglund P., DeGiorgio M., Stafford T.W.Jr., Rasmussen S., Moltke I., Albrechtsen A., Doyle S.M., Poznik G.D., Gudmundsdottir V., Yadav R., Malaspinas A.S., White S.S. 5th, Allentoft M.E., Cornejo O.E., Tambets K., Eriksson A., Heintzman P.D., Karmin M., Korneliussen T.S., Meltzer D.J., Pierre T.L., Stenderup J., Saag L., Warmuth V.M., Lopes M.C., Malhi R.S., Brunak S., Sicheritz-Ponten T., Barnes I., Collins M., Orlando L., Balloux F., Manica A., Gupta R., Metspalu M., Bustamante C.D., Jakobsson M., Nielsen R., Willerslev E.** (2014) The genome of a Late Pleistocene human from a Clovis burial site in western Montana. *Nature*, **506(7487):** 225-229; doi: 10.1038/nature13025.
28. **Reich D., Green R.E., Kircher M., Krause J., Patterson N., Durand E.Y., Viola B., Briggs A.W., Stenzel U., Johnson P.L., Maricic T., Good J.M., Marques-Bonet T., Alkan C., Fu Q., Mallick S., Li H., Meyer M., Eichler E.E., Stoneking M., Richards M., Talamo S., Shunkov M.V., Derevianko A.P., Hublin J.J., Kelso J., Slatkin M., Pääbo S.** (2010) Genetic history of an archaic hominin group from Denisova Cave in Siberia. *Nature*, **468(7327):**1053-1060. doi:

10.1038/nature09710.

29. **Reich D., Patterson N., Kircher M., Delfin F., Nandineni M.R., Pugach I., Ko A.M., Ko Y.C., Jinam T.A., Phipps M.E., Saitou N., Wollstein A., Kayser M., Pääbo S., Stoneking M.** (2011) Denisova admixture and the first modern human dispersals into Southeast Asia and Oceania. *Am. J. Hum. Genet.*, **89(4):** 516-528; doi: 10.1016/j.ajhg.2011.09.005.
30. **Renaud G., Kircher M., Stenzel U., Kelso J.** (2013) freeIbis: an efficient basecaller with calibrated quality scores for Illumina sequencers. *Bioinformatics*, **29(9):** 1208-1209. doi: 10.1093/bioinformatics/btt117.
31. **Rohland N., Harney E., Mallick S., Nordenfelt S., Reich D.** (2015) Partial uracil-DNA-glycosylase treatment for screening of ancient DNA. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, **370(1660):** 20130624; doi: 10.1098/rstb.2013.0624.
32. **Rohland N., Glocke I., Aximu-Petri A., Meyer M.** (2018) Extraction of highly degraded DNA from ancient bones, teeth and sediments for high-throughput sequencing. *Nat. Protoc.,* **13:** 2447–2461; https://doi.org/10.1038/s41596-018-0050-5.
33. **Saiki R.K., Gelfand D.H., Stoffel S., Scharf S.J., Higuchi R., Horn G.T., Mullis K.B., Erlich H.A.** (1988) Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polymerase. *Science*, **239(4839):** 487-491. doi: 10.1126/science.2448875. PMID: 2448875.
34. **Sankararaman S., Mallick S., Patterson N., Reich D.** (2016) The combined landscape of Denisovan and Neanderthal ancestry in present-day humans. *Curr. Biol.*, **26(9):** 1241-1247; doi: 10.1016/j.cub.2016.03.037.
35. **Seguin-Orlando A., Korneliussen T.S., Sikora M., Malaspinas A.S., Manica A., Moltke I., Albrechtsen A., Ko A., Margaryan A., Moiseyev V., Goebel T., Westaway M., Lambert D., Khartanovich V., Wall J.D., Nigst P.R., Foley R.A., Lahr M.M., Nielsen R., Orlando L., Willerslev E.** (2014) Paleogenomics. Genomic structure in Europeans dating back at least 36,200 years. *Science*, **346(6213):** 1113-8111. doi: 10.1126/science.aaa0114.
36. **Severe Covid-19 GWAS Group, Ellinghaus D., Degenhardt F., Bujanda L., Buti M., Albillos A., Invernizzi P., Fernández J., Prati D., Baselli G., Asselta R., Grimsrud MM., Milani C., Aziz F., Kässens J., May S., Wendorff M., Wienbrandt L., Uellendahl-Werth F., Zheng T., Yi X., de Pablo R., Chercoles A.G., Palom A., Garcia-Fernandez A.E., Rodriguez-Frias F., Zanella A., Bandera A., Protti A., Aghemo A., Lleo A., Biondi A., Caballero-Garralda A., Gori A., Tanck A., Carreras Nolla A., Latiano A., Fracanzani A.L., Peschuck A., Julià A., Pesenti A., Voza A., Jiménez D., Mateos B., Nafria Jimenez B., Quereda C., Paccapelo C., Gassner C., Angelini C., Cea C., Solier A., Pestaña D., Muñiz-Diaz E., Sandoval E., Paraboschi E.M., Navas E., García Sánchez F., Ceriotti F., Martinelli-Boneschi F., Peyvandi F., Blasi F., Téllez L., Blanco-Grau A., Hemmrich-Stanisak G., Grasselli G., Costantino G., Cardamone G., Foti G., Aneli S., Kurihara H., ElAbd H., My I., Galván-Femenia I., Martín J., Erdmann J., Ferrusquía-Acosta J., Garcia-Etxebarria K., Izquierdo-Sanchez L., Bettini L.R., Sumoy L., Terranova L., Moreira L., Santoro L., Scudeller L., Mesonero F., Roade L., Rühlemann M.C., Schaefer M., Carrabba M., Riveiro-Barciela M., Figuera Basso M.E., Valsecchi M.G., Hernandez-Tejero M., Acosta-Herrera M., D'Angiò M., Baldini M., Cazzaniga M., Schulzky M., Cecconi M., Wittig M., Ciccarelli M., Rodríguez-Gandía M., Bocciolone M., Miozzo M., Montano N., Braun N., Sacchi N., Martínez N., Özer O., Palmieri O., Faverio P., Preatoni P., Bonfanti P., Omodei P., Tentorio P., Castro P., Rodrigues PM., Blandino Ortiz A., de Cid R., Ferrer R., Gualtierotti R., Nieto R., Goerg S., Badalamenti S., Marsal S., Matullo G., Pelusi S., Juzenas S., Aliberti S., Monzani V., Moreno V., Wesse T., Lenz T.L., Pumarola T., Rimoldi V., Bosari S., Albrecht W., Peter W., Romero-Gómez M., D'Amato M., Duga S., Banales J.M., Hov J.R., Folseraas T., Valenti L., Franke A., Karlsen T.H.** (2020) Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure. *N. Engl. J. Med.*, **383(16):** 1522-1534; doi: 10.1056/NEJMoa2020283.
37. **Skoglund P., Mallick S., Bortolini M.C., Chennagiri N., Hünemeier T., Petzl-Erler M.L., Salzano F.M., Patterson N., Reich D.** (2015) Genetic evidence for two founding populations of the Americas. *Nature*, **525(7567):** 104-

108. doi: 10.1038/nature14895.

38. **Skourtanioti E., Erdal Y.S., Frangipane M., Balossi Restelli F., Yener K.A., Pinnock F., Matthiae P., Özbal R., Schoop U.D., Guliyev F., Akhundov T., Lyonnet B., Hammer E.L., Nugent S.E., Burri M., Neumann G.U., Penske S., Ingman T., Akar M., Shafiq R., Palumbi G., Eisenmann S., D'Andrea M., Rohrlach A.B., Warinner C., Jeong C., Stockhammer P.W., Haak W., Krause J.** (2020) Genomic History of Neolithic to Bronze Age Anatolia, Northern Levant, and Southern Caucasus. *Cell*, **181(5):** 1158-1175.e28; doi: 10.1016/j.cell.2020.04.044.
39. **Sudmant P.H., Rausch T., Gardner E.J., Handsaker R.E., Abyzov A., Huddleston J., Zhang Y., Ye K., Jun G., Fritz M.H., Konkel M.K., Malhotra A., Stütz A.M., Shi X., Casale F.P., Chen J., Hormozdiari F., Dayama G., Chen K., Malig M., Chaisson M.J.P., Walter K., Meiers S., Kashin S., Garrison E., Auton A., Lam H.Y.K., Mu X.J., Alkan C., Antaki D., Bae T., Cerveira E., Chines P., Chong Z., Clarke L., Dal E., Ding L., Emery S., Fan X., Gujral M., Kahveci F., Kidd J.M., Kong Y., Lameijer E.W., McCarthy S., Flicek P., Gibbs R.A., Marth G., Mason C.E., Menelaou A., Muzny D.M., Nelson B.J., Noor A., Parrish N.F., Pendleton M., Quitadamo A., Raeder B., Schadt E.E., Romanovitch M., Schlattl A., Sebra R., Shabalin A.A., Untergasser A., Walker J.A., Wang M., Yu F., Zhang C., Zhang J., Zheng-Bradley X., Zhou W., Zichner T., Sebat J., Batzer M.A., McCarroll S.A.; 1000 Genomes Project Consortium, Mills R.E., Gerstein M.B., Bashir A., Stegle O., Devine S.E., Lee C., Eichler E.E., Korbel J.O.** (2015) An integrated map of structural variation in 2,504 human genomes. *Nature*, **526(7571):** 75-81. doi: 10.1038/nature15394.
40. **Than K**. (2010) Neanderthals, humans interbred - first solid DNA evidence. *National Geographic News,* **8;** https://www.nationalgeographic.com/culture/article/100506-science-neanderthals-humans-mated-interbred-dna-gene.
41. **Vernot B., Akey J.M.** (2015) Complex history of admixture between modern humans and Neandertals. *Am. J. Hum. Genet.*, **96(3):** 448-453; doi: 10.1016/j.ajhg.2015.01.006.
42. **Wall J.D., Yang M.A., Jay F., Kim S.K., Durand E.Y., Stevison L.S., Gignoux C., Woerner A., Hammer M.F., Slatkin M.** (2013) Higher levels of neanderthal ancestry in East Asians than in Europeans. *Genetics*, **194(1):** 199-209; doi: 10.1534/genetics.112.148213.
43. **Zeberg H, Pääbo S.** (2020) The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. *Nature*. **587(7835):** 610-612; doi: 10.1038/s41586-020-2818-3.
44. **Zeberg H., Pääbo S.** (2021) A genomic region associated with protection against severe COVID-19 is inherited from Neandertals. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 118 (9): e2026309118; doi: 10.1073/pnas.2026309118.
45. **Zhang X., Witt K.E., Bañuelos M.M., Ko A., Yuan K., Xu S., Nielsen R., Huerta-Sanchez E.** (2021) The history and evolution of the Denisovan-*EPAS1* haplotype in Tibetans. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* **118(22):** e2020803118; doi: 10.1073/pnas.2020803118.